## WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM



# Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: C07D 273/00, A61K 31/395 C07C 231/02, 235/12, 229/06 C07C 227/18

**A2** 

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 93/25543

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

23. Dezember 1993 (23.12.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/01436

(22) Internationales Anmeldedatum:

5090 Leverkusen (DE).

7. Juni 1993 (07.06.93)

(30) Prioritätsdaten:

11. Juni 1992 (11.06.92)

DE DE

P 42 19 157.2 P 43 17 458.2 26. Mai 1993 (26.05.93)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Bayerwerk, D-

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BONSE, Gerhard [DE/ rfinder/Anmelder (nur für US): BONSE, Gerhard [DE/DE]; Gerstenkamp 1, D-5000 Köln 80 (DE). LON-DERSHAUSEN, Michael [DE/DE]; Galileistrasse 11, D-4006 Erkrath 2 (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-5600 Wuppertal 1 (DE). MÜLLER, Hartwig [DE/DE]; Steinstrasse 15, D-5620 Velbert 15 (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Piccoloministrasse 398, D-5000 Köln 80 (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grunder Mühle 2, D-5090 Leverkusen 3 (DE). KURKA, Peter [DE/DE]: Külnerstrasse 51, D-4010 Hill. KURKA, Peter [DE/DE]; Kölnerstrasse 51, D-4010 Hilden (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-5090 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Auf dem Bruch 49, D-5090 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELL-**SCHAFT; Bayerwerk, D-5090 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CZ, HU, JP, KR, KZ, NZ, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

#### Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: ENNIATINES AND ENNIATINE DERIVATES USED TO CONTROL ENDOPARASITES

(54) Bezeichnung: ENNIATINE UND ENNIATINDERIVATE ZUR BEKÄMPFUNG VON ENDOPARASITEN

## (57) Abstract

The invention concerns the use, to control endoperasites in medical and veterinary practice, of cyclic depsiperations with 18 ring atoms and having general formula (1), in which R1 to R6 are as defined in the description, plus optical isomers and racemic mixtures thereof. The invention also concerns the preparation of such cyclic depsipeptides and the depsipeptides themselves.

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie deren optische Isomere und Racemate, zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin, ihre Herstellung und neue cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich			MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB.	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinca	NZ	Neusceland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilion	!E	Island	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	·RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Aconer	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Sidnesdo	KR	Republik Korea	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte divoire	K2	Kasachstan	SN	Senegal
CM!	Kamerun	Ll	Liechtenstein	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LK	Sri Lanka	TΩ	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	LU	Luxemburg	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Monaco	UA	Ukraine
DK	Dänemark	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MI.	Mali	VN	Victnam
FI	Finnland	MN	Mongolei		

20

-1-

# "ENNIATINE UND ENNIATINDERIVATE ZUM BEKAMPFUNG VOR ENDOPARASITEN"

10	

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen zur Bekämpfung von Endoparasiten, neue cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bestimmte cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen (Enniatine) und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bereits bekannt (vgl. z.B.: Hiroshi Tomoda et al. J. Ambiotics 45 (1992) S. 1207-1215 [Enniatine A, A<sub>1</sub>, B, B<sub>1</sub>, D, E und F]; P. Quim et al. Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 1715-1720; P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) S. 166-173 [Enniatin A]).

Über eine Verwendung dieser Verbindungen gegen Endoparasiten ist jedoch bisher nichts bekannt geworden (vgl. Merck Index, 10. Auflage, S. 517, Nr. 3543).

Die vorliegende Erfindung betrifft:

1. Die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allge-25 meinen Formel (I)

15

### 5 in welcher

- R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyal-kyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,
- sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

2. Neue cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I a)

10

15

in welcher

R<sup>1</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, 20 Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl. gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkvlreste substituiert sein kann. carbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl. Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

25

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, oxyalkyl, Alkoxacarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamovlalkyl. Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Aryl 10 oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Verfahren zur Herstellung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der 3. 15 allgemeinen Formel (I)

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Aylalkyl, 25 wobei als Substituenten genannt seien rialogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyal-kyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) carboxy-aktivierte offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIc)

15

in welcher

A für eine gegenüber der Aktivesterschutzgruppe selektiv entfernbare Aminoschutzgruppe, wie Benzyl oder Benzyloxycarbonyl, steht und

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdunnungsmittels cyclisiert, oder 5 b) offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IId)

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktions-10 hilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert.

4. Offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)

in welcher

A für Wasserstoff oder Benzyl steht,

oder für eine Gruppe der Formel -CO-R<sup>7</sup> steht,

worin

20

R<sup>7</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkenoxy oder Arylalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil beispielsweise für tert.-Butoxycarbonyl (Boc), Benzyloxycarbonyl (Z), Ethoxycarbonyl (EtOC), Allyloxycarbonyl (AllOC), Fluorenyl-9-methoxycarbonyl (Fmoc) oder Methoxycarbonyl (MetOC) steht,

R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

- 5 B für Hydroxyl, Halogen oder für eine dem Schutz und der gleichzeitigen Aktivierung der Carboxylgruppe dienende Aktivesterschutzgruppe, wie Pentafluorphenoxy, steht.
  - 5. Verfahren zur Herstellung der offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 $R^1,\,R^2,\,R^3,\,R^4,\,R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

15 a) Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (IIIb)

in welcher

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel ( IVb )

20

in welcher

5 A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel ( IIa )

in welcher

A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt,

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift und danach die Carboxygruppe zur Aktivierung halogeniert oder in eine Aktivesterschutzgruppe, beispielsweise die Pentafluorphenylester-Gruppe, über-führt oder

#### 20 indem man

b) die z.B. gemäß Verfahren 5a erhältlichen offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIa)

in welcher

A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und 10 gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende offenkettige Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel (IIb)

in welcher

15 A die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzt,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines Katalysators N-terminal deblockiert,

6. Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (III)

20

in welcher

- 5 A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,
  - ${\rm R}^3,\,{\rm R}^4,\,{\rm R}^5$  und  ${\rm R}^6$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,
  - 7. Verfahren zur Herstellung der Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (III)

in welcher

10 A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 ${\rm R}^3,\,{\rm R}^4,\,{\rm R}^5$  und  ${\rm R}^6$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, Didepsipeptide der allgemeinen Formel (Vb)

15

in welcher

A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (VIb)

20 in welcher

5 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Tetradepsipeptid der allgemeinen Formel ( IIIa )

10

in welcher

A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators N-terminal deblockiert.

# 15 8. Didepsipeptide der allgemeinen Formel (IV)

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen und

 $\mathbb{R}^1$  und  $\mathbb{R}^2$  die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben.

5 9. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (IV)

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

10 dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel ( $\overline{\rm VII}$ )

in welcher

15 A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)

$$M^+X^-$$
 (VIII)

in welcher

20

- M für ein einwertiges Alkalimetallkation, vorzugsweise Lithium, Natrium, Kalium oder Cäsium, insbesondere Cäsium und
  - X für ein Halogenid- oder Carbonatanion, vorzugsweise Carbonatanion steht,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel ( VIIa)

$$\begin{array}{c}
Me & O \\
N & \downarrow & \downarrow \\
R_1 & O & M & +
\end{array}$$
(VIIa)

in welcher

A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

10 M für ein salzartig gebundenes Matallkationenäquivalent steht,

mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (IX)

in welcher

15 R<sup>2</sup> und B die oben angegebene Bedeutung haben und

Hal für Halogen, vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Brom oder Chlor steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht,

20 das resultierende Didepsipeptid der allgemeinen Formel (IVa)

5 in welcher

A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

10. Didepsipeptide der allgemeinen Formel (V)

10

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

11. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (V)

(V)

15

in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel (X)

in welcher

A und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)

$$M^+X^-$$
 (VIII)

10 in welcher

M und X die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel (Xa)

15 in welcher

A, R<sup>3</sup> und M die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (XI)

$$Hal \xrightarrow{R_4} B$$
 (XI)

20 in welcher

5 B, R<sup>2</sup> und Hal die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didepsipeptid der allgemeinen Formel (Va)

10 A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

12. Didepsipeptide der allgemeinen Formel (VI)

$$\begin{array}{c|c}
Me & O & R_6 \\
N & O & B \\
R_5 & O & (VI)
\end{array}$$

15 in welcher

A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

13. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (VI)

20 in welcher

5 A und B die unter Punkt 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die unter Punkt 2 angegebene Bedeutung haben,

sowie deren mögliche Stereoisomere,

dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für Wasserstoff steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel (XII)

in welcher

A und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)

$$M^+X^-$$
 (VIII)

in welcher

M und X die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel (XIIa)

$$\begin{array}{c}
\text{Me} & \text{O} \\
\text{A} & \text{N} & \text{O} \\
\text{R}_5 & \text{O} & \text{M}
\end{array} +$$
(XIIa)

20

in welcher

A, R<sup>5</sup> und M die unter Punkt 9 angegebene Bedeutung haben,

5 mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als geeignete Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel ( XIII )

in welcher

B, R<sup>6</sup> und Hal die oben angegebene Bedeutung haben,

10 in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didepsipeptid der allgemeinen Formel (VIa)

in welcher

15 A, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines eines Katalysators und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels N-terminal deblockiert.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) eignen sich hervorragend zur Bekämpfung von Endoparasiten, besonders auf dem Gebiet der Veterinärmedizin.

Die erfindungsgemäßen cyclischen Depsipeptide mit 18 Ringatomen (Enniatine) sind durch die Formel (T) allgemein definiert.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

 $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-10 Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-15 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Mercapto-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C1-C6-alkyl, insbesondere Carb-20 oxymethyl, Carboxyethyl, C1-C4-Alkoxycarbonyl-C1-C6-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C1-C6-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C1-C4-Alkylamino-C1-C6-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-25 alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, Guanido-C1-C6-aikyl, insbesondere Guanidopropyl, C1-C4-Alkoxycarbonylamino-C1-C6alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-Butoxycarbonylaminobutyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere 9-Fluorenyl-methoxycarbonyl(Fmoc)aminopropyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-15 Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-20 C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxy-ethyl, Mercapto-C1-C6-alkyl, insbesondere Mercaptomethyl, C1-C4-Alkylthio-C1insbesondere Methylthioethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylsulfinyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylsulfinylethyl, C1-C4-Alkylsulfonyl-C1-C6-alkyl, insbesondere Methylsulfonylethyl, Carboxy-C1-C6-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, 25 Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Arylalkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, Carbamoyl-C1-C6-alkyl, insbesondere Carbamoylmethyl, Carbamoylethyl, Amino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Aminopropyl, Aminobutyl, C1-C4-Alkylamino-C1-C6-alkyl, insbesondere Me-30 thylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C2-C8-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C3-C7-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, C3-C7-Cycloalkyl-C1-C4-alkyl, insbesondere Cyclohexyl. Cycloheptyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptylmethyl, Phenyl, Phenyl-C1-35 C4-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch Reste aus der

Reihe Halogen, insbesondere Fluor, Chlor Brom oder Iod, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy oder Ethoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

### 10 in welcher

- R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbe-15 sondere Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Acetoxymethyl, 1-Acetoxyethyl, C1-C4-Alkoxy-C1-C6-alkyl, insbe sondere Methoxymethyl, 1-Methoxyethyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyloxy- $C_1$ - $C_6$ -alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere tert.-Butoxycarbonylaminopropyl, tert.-20 Butoxycarbonylaminobutyl, C2-C8-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C3-C7-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C3-C7-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclonexylmethyl. Gycloheptylmethyl, Phenyl-C1-C4-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben 25 angegebenen Reste substituiert sein kann,
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, tert.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, Hydroxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Hydroxymethyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxymethyl, 1-Benzyloxyethyl, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Carboxymethyl, Carboxyethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Nethoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Aryl-alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Aryl-alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonylmethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Alkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Methylaminopropyl, Methylaminobutyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Dialkylamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, insbesondere Dimethylaminopropyl, Dimethylaminobutyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, Butenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl, insbesondere Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Cycloheptyl-methyl, Phenyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,

sowie deren optische Isomere und Racemate.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I).

#### 15 in welcher

- R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl,
- R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sec.-Pentyl, Hexyl, Isohexyl, sec.-Hexyl, Heptyl, Isoheptyl, sec.-Heptyl, Oktyl, Isooktyl, sec.-Oktyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, insbesondere Vinyl, Allyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Cyclohexylmethyl, Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, insbesondere Phenylmethyl das gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene der oben angegebenen Reste substituiert sein kann,
- 30 sowie deren optische Isomere und Racemate.

Im Sinne der vorliegenden Erfindung können alle Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die in optisch aktiven, stereoisomeren Formen oder als racemische

Gemische vorliegen können, verwendet werden. Vorzugsweise werden jedoch die optisch aktiven, stereoisomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erfindungsgemäß verwendet.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) genannt, in welcher

10 die Reste R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die folgende Bedeutung haben:

5 .

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH2-Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH2Me	-CHMe <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH2CHMe2	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-CHMeCH2Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
$-(CH_2)_3$ -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-(CH <sub>2</sub> )-CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH2CHMe2	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH2CHMe2	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe2	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe2	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me

Me = Methyl; Phe = Phenyl;

Von den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) sind diejenigen bevorzugt und besonders bevorzugt in denen die Substituenten die oben angegebenen bevorzugten Definitionen besitzen.

- Die Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) sind teilweise bekannt (durch Isolierung, vgl. z.B.: R. Zocher et al., J. Antibiotics 45 (1992) S. 1273-1277 [Enniatine A, B und C]; Hiroshi Tomoda et al. J. Antibiotics 45 (1992) S. 1207-1215 [Enniatine A, A<sub>1</sub>, B, B<sub>1</sub>, D, E und F]; durch Synthese, vgl. z.B.: P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 1715-1720; P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) S. 166-173 [Enniatin A]; Pl. A. Plattner et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) S. 927-10
- 935 [Enniatin B]; Yu. A. Ovchinnikov et al. Tetrahedron Lett. 2 (1971) S. 159-162; R. W. Roeske et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 57 (1974) S. 554-561 [Beauvericin]; Yu. A. Ovchinnikov et al. Zh. Obshch. Khim. 42 (10) (1972) S. 2320-2334; ref. C.A. 78, 58 77 k) oder können nach den dort angegebenen Verfahren

erhalten werden. 15

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß auch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel ( I ) nach dem von U. Schmidt et al. für makrocyclische Peptidalkaloide angewendeten Verfahren (vgl. z.B.: U. Schmidt et al. in Synthesis (1991) S. 294-300 [Didemnin A, B und C]; Angew. Chem. 96 (1984) S. 723-724 [Dolastatin 3]; Angew. Chem. 102 (1990) S. 562-563 [Fenestin A]; Angew. Chem. 97 20 (1985) S. 606-607 [Ulicyclamid]; J. Org. Chem. 47 (1982) S. 3261-3264) dargestellt werden können.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel ( I ) lassen sich nach den oben unter Punkt 3 angegebenen Verfahren a) und b) herstellen.

Setzt man bei Verfahren 3a zur Herstellung der neuen cyclischen Hexadepsipeptide 25 (Enniatine) (I) als Verbindungen der Formel (IIc) N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-Dmilchsäure-pentafluorphenylester ein, so läßt sich das Verfahren durch folgendes Reaktionsschema wiedergeben:

10

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a als Ausgangsstoffe benötigten carboxy-aktivierten Derivate der offenkettigen Hexadepsipeptide sind durch die Formel (IIc) allgemein definiert. In dieser Formel stehen A und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel (I) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten carboxy-aktivierten Pentafluorphenylester der Formel (IIc) sind neu. Sie können nach literaturbekannten Verfahren erhalten werden (vgl. L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 35 (1970), S. 3563; L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 44 (1979), S. 654-655). Ihre Herstellung wird weiter unten beschrieben.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc) genannt, in welcher die Reste A und R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die folgende Bedeutung haben:

#### **ERSATZBLATT**

Α	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
Bn	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Z	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
Bn	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH2CHMe2	-CH <sub>2</sub> -Phe
Bn	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
Z	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-СН <sub>2</sub> -Ме
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Ме	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Me	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Ме	-Cyclohexyl	-Me
Z	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl
Z	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Cyclohexyl	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
Z	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-CH2-Phe	-Me
Bn	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me	-Cyclohexyl	-Me
Z	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHMe <sub>2</sub>	-Ме
Z	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me	-CH <sub>2</sub> -Me	-Ме
Bn	-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
Bn	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
Bn	-СH <sub>2</sub> -СН=СН <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
						·

 $Bn : -CH_2$ -Phenyl;  $Z : -CO-O-CH_2$ -Phenyl; Me = Methyl; Phe = Phenyl.

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel ( IIc ) wird vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators und in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels unter Verwendung von Verdünnungsmitteln durchgeführt.

10 Als Katalysatoren zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a kommen alle üblichen Hydrierkatalysatoren in Frage. Vorzugsweise verwendet man

30

5 Edelmetallkatalysatoren, wie beispielsweise Platin, Platinoxid, Palladium oder Ruthenium gegebenenfalls auf einem geeigneten Träger wie beispielsweise Kohlenstoff oder Siliciumdioxid.

Als basische Reaktionshilfsmittel können alle geeigneten Säurebindemittel eingesetzt werden wie Amine, insbesondere tertiäre Amine sowie Alkali- und Erdalkaliverbindungen.

Beispielhaft seien dafür erwähnt die Hydroxide, Oxide und Carbonate des Lithiums, Natriums, Kaliums, Magnesiums, Calciums und Bariums, ferner weitere basische Verbindungen wie Triethylamin, Trimethylamin, Tribenzylamin, Triisopropylamin, Tributylamin, Triben-zylamin, Tricyclohexylamin, Triamylamin, Trihexylamin, N,N-Dimethyl-anilin, N,N-Dimethyl-toluidin, N,N-Dimethyl-p-aminopyridin, N-Methyl-15 pyrrolidin, N-Methyl-piperidin, N-Methyl-imidazol, N-Methyl-pyrrol, N-Methyl-N-Methyl-hexamethylenimin, Pyridin, 4-Pyrrolidino-pyridin, methylamino-pyridin, Chinolin, α-Picolin, β-Picolin, Isochinolin, Pyrimidin, Acridin, N,N,N',N'-Tetramethylen-diamin, N,N,N',N'-Tetra-ethylendiamin, Chinoxalin, N-Propyl-diisopropylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N,N'-Di-methyl-cyclohexylamin, 20 2,6-Lutidin, 2,4-Lutidin, Triethylendiamin. Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU).

Vorzugsweise verwendet man Heteroaromaten, wie beispielsweise Pyridin, N-Methylimidazol oder 4-Pyrrolidino-pyridin.

25 Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a kommen alle inerten organischen Lösungsmittel in Frage.

Als Beispiele sind zu nennen: Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe, wie Tetrachlorethylen, Tetrachlorethan, Dichlorpropan, Methylenchlorid, Dichlorbutan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethan, Trichlorethylen, Pentachlorethan, Difluorbenzol, 1,2-Dichlorethan, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Chlortoluol, Trichlorbenzol; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Butanol; Ether wie Ethylpropylether, Methyl-tert, butylether, n-Butylether, Di-n-butylether, Di-isobutylether, Diisoamylether, Diisopropylether, Anisol, Phenetol, Cyclohexylmethylether, Diethylether, Ethylenglycoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan,

- Dichlordiethylether; Nitrokohlenwasserstoffe wie Nitromethan, Nitroethan, Nitrobenzol, Chlornitrobenzol, o-Nitrotoluol; Nitrile wie Acetonitril, Butyronitril, Isobutyronitril, Benzonitril, m-Chlorbenzonitril; aliphatische, cycloaliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe wie Heptan, Hexan, Nonan, Cymol, Benzinfraktionen innerhalb eines Siedepunktintervalles von 70 °C bis 190 °C, Cyclohexan,
- Methylcyclohexan, Petrolether, Ligroin, Octan, Benzol, Toluol, Xylol; Ester wie Ethylacetat, Isobutylacetat; Amide z.B. Formamid, N-Methylformamid, N,N-Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon; Ketone wie Aceton, Methylethylketon. Auch Gemische der genannten Lösungs- und Verdünnungsmittel kommen in Betracht.

Bevorzugt sind Ether, wie beispielsweise Dioxan, und Gemische aus Alkoholen und 15 Ether.

Das Verfahren 3a wird durchgeführt, indem man Verbindungen der Formel (IIc) in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und eines geeigneten Hydrier-katalysators in Gegenwart von Wasserstoff in einem Verdünnungsmittel unter Hochverdünnungsbedingungen erhitzt.

- Die Reaktionsdauer beträgt ca. 4 bis 20 Stunden. Die Reaktion wird bei Temperaturen zwischen +20 °C und +200 °C, bevorzugt zwischen +70 °C und +155 °C durchgeführt. Vorzugsweise arbeitet man unter einer Inertgasatmosphäre und bei dem Druck, der sich beim Erhitzen auf die erforderliche Reaktionstemperatur unter den Reaktionsbedingungen einstellt.
- Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3a wird eine Dioxanlösung des N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylesters der Formel (IIc) innerhalb von 2 bis 10 Stunden in die schnell gerührte Suspension äquimolarer Mengen eines geeigneten Hydrierkatalysators, beispielsweise Palladium/Kohle, in überschüssigem Dioxan unter ständigem Durchleiten von Wasserstoff bei 95 °C getropft. Als Katalysatoren enthält die Lösung im allgemeinen 0,5 bis 2,5 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol, an 4-Pyrrolidino-pyridin und 0,5 bis 10%, vorzugsweise 2 bis 5 % Alkohol (auf das Lösungsmittel bezogen).

20

Alternativ können neben N-Benzyloxycarbonyl- auch N-Benzyl- und N-tert.-Butoxycarbonylsubstituierte Pentafluorphenylester der Formel (IIc) Verwendung finden, letztere lassen sich nach U. Schmidt (vgl. z.B.: U. Schmidt et al., Synthesis (1991) S. 294-300 [Didemnin A, B und C]) in einem Zweiphasensystem cyclisieren.

Nach vollendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, der gesamte Reaktionsansatz im Vakuum eingeengt, mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert und in an sich bekannter Weise aufgearbeitet. Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die Herstellungsbeispiele).

Schließlich beruht die Erfindung auf der überraschenden Feststellung, daß auch Cund N-terminal deblockierte offenkettige Hexapeptide in Gegenwart geeigneter Kupplungsreagenzien und in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels in einem Verdünnungsmittel unter Hochverdünnungsbedingungen cyclisieren können.

Setzt man bei Verfahren 3b zur Herstellung der neuen cyclischen Hexadepsipeptide (Enniatine) als Verbindungen der Formel ( II ) N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure ein, so läßt sich das Verfahren durch folgendes Reaktionsschema wiedergeben:

10

Die zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3b als Ausgangsstoffe benötigten offenkettigen Hexadepsipeptide sind durch die Formel ( IId ) allgemein definiert. In dieser Formel stehen  $R^1$  bis  $R^6$  vorzugsweise für diejenigen Reste, die bereits im Zusammenhang mit der Beschreibung der erfindungsgemäßen Stoffe der Formel ( I ) als bevorzugt für diese Substituenten genannt wurden.

Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Hexadepsipeptide der Formel ( IId ) können nach den weiter unten beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Im einzelnen seien folgende Verbindungen der allgemeinen Formel ( IId ) genannt, in welcher die Reste  $\mathbb{R}^1$  bis  $\mathbb{R}^6$  die folgende Bedeutung haben:

15

R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Cyclohexyl
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Phe
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CHMe2	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CH <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me
-CH <sub>2</sub> Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-Cyclohexyl	-Me
-CH2CHMe2	-Cyclohexyl
-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me
-Cyclohexyl	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CHMe <sub>2</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-CH <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -Me	-Me
	-Me
	-Me
	-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>

Me = Methyl; Phe = Phenyl

Als Kupplungsreagenzien zur Durchführung des Verfahrens 3b finden alle, die zur Herstellung einer Amidbindung geeignet sind (vgl. z.B.: Houter-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2, Bodanszky et al., Feptide Synthesis 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) oder Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis synthesis,

biology (Academic Press, New York 1979), Verwendung. Vorzugsweise werden folgende Methoden herangezogen: Aktivestermethode mit Pentachlor- (Pcp) und Pentafluorphenol (Pfp), N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-5-norbornen-2,3dicarboxamid (HONB), 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBt) oder 3-Hydroxy-4-oxo-3,4dihydro-1,2,3-benzotriazin als Alkoholkomponente, Kupplung mit Carbodiimiden wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) nach dem DCC-Additiv-Verfahren, oder mit n-10 Propanphosphonsäureanhydrid (PPA) Gemischt-Anhydrid-Methode und Pivaloylchlorid, Ethyl- (EEDQ) und Isobutyl-chlorformiat (IIDQ) oder Kupplung mit Phosphoniumreagenzien, wie Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dimethylaminophosphonium)-hexafluorophosphat (BOP), Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl), oder mit Phosphonsäureesterreagenzien, wie Cyanphosphonsäurediethyl-15 ester (DEPC) und Diphenylphosphorylazid (DPPA) oder Uroniumreagenzien, wie 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoro-borat (TBTU).

Bevorzugt ist die Kupplung mit Phosphoniumreagenzien wie Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl), Benzotriazol-1-yl-oxy-tris(dime-thylamino-phosphonium)-hexafluorophosphat (BOP) und Phosphonsäureesterreagenzien, wie Cyanphosphonsäurediethylester (DEPC) oder Diphenylphosphorylazid (DPPA).

Als basische Reaktionshilfsmittel zur Durchführung des Verfahrens 3b finden die bei Verfahren 3a genannten tertiären Amine, insbesondere Trialkylamine wie Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin oder N-Methyl-morpholin, Verwendung.

Als Verdünnungsmittel zur Durchführung des Verfahrens 3b finden die bei Verfahren 3a genannten halogenierten Kohlenwasserstoffe, insbesondere Chlorkohlenwasserstoffe Verwendung.

Das Verfahren 3b wird durchgeführt, indem Verbindungen der Formel (IId) in Gegenwart eines der angegebenen Kupplungsreagenzien und in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmit-tels in einem Verdünnungsmittel unter Hochverdünnungsbedingungen zu-sammengegeben und gerührt werden. Die Reaktionsdauer beträgt 4 bis 72 Stunden. Die Umsetzung erfogt bei Temperaturen zwischen 5°C

15

5 und +100 °C, bevorzugt zwischen -5 °C und +50 °C, besonders bevorzugt bei 0 °C bis Raumtemperatur. Es wird unter Normaldruck gearbeitet.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens 3b setzt man pro Mol an N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure der Formel (IId) im allgemeinen 1,0 bis 3,0 Mol, vorzugsweise 1,0 bis 1,5 Mol Kupplungsreagenz, ein.

Nach vollendeter Umsetzung wird die Reaktionslösung schwach alkalisch gewaschen, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingegengt. Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die Herstellungsbeispiele).

Mit den erfindungsgemäßen Verfahren 3a und 3b sind, aus offenkettigen Hexadepsipeptiden mit sowohl L- als auch D-Konfiguration aufgebauter Depsipeptidsequenz, Cyclohexadepsipeptide (Enniatine) unter Beibehaltung der ursprünglichen Konfiguration der Ausgangsstoffe erhältlich.

- Die als Ausgangsverbindungen verwendeten, erfindungsgemäßen Depsipeptide können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, beispielsweise demjenigen, wie es von H.-G. Lerchen und H. Kunz (Tetrahedron Lett. 26 (43) (1985) S. 5257-5260; 28 (17) (1987) S. 1873-1876) unter Ausnutzung der Veresterungsmethode nach B. F. Gisin (Helv. Chim. Acta 56 (1973) S. 1476) beschrieben ist.
- Die als Ausgangsmaterialien verwendeten N-Methyl-aminosäuren und 2-Halogencarbon-säurederivate sind teilweise bekannt (vgl. z.B.: N-Methyl-aminosäuren: R. Bowmann et al. J. Chem. Soc. (1950) S. 1346; J. R. McDermott et al. Can. J. Chem. 51 (1973) S. 1915; H. Wurziger et al., Kontakte (Merck.Darmstadt) 3 (1987) S. 8; 2-Halogencarbonsäurederivate: S. M. Birnbaum et al. J. Amer. Chem. Soc. 76 (1954) S.
- 30 6054, C. S. Rondestvedt, Jr. et al. Org. Reactions 11 (1960) S. 189 [Review]) bzw. können nach den dort beschriebenen Verfahren erhalten werden.

Für die Kupplungsreaktion zur Darstellung der als Ausgangsverbindungen eingesetzten, erfindungsgemäßen Depsipeptide (II), (III), (IV), (V) und (VI) finden die bei Verfahren 3b genannten Kupplungsreagenzien Verwendung.

Die der Erfindung entsprechenden offenkettigen Hexadepsipeptide (II) können somit nach einem Verfahren erhalten werden werden, das die folgenden aufeinander folgenden Stufen umfaßt:

a) Synthese der Didepsipeptide der Formeln ( IV ) bis ( VI ) nach Verfahren 9, 11 und 13:

15 worin A eine N-terminale Schutzgruppe, wie z.B. die Benzyl oder Benzyloxycarbonylgruppe und B eine C-terminale Schutzgruppe, wie z.B. die tert-Butoxygruppe, darstellt.

Dies entspricht für Formel (VI) dem folgenden Reaktionsschema:

20

5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen, enantiomerenreinen Verbindungen der Formeln (IV), (V) und (VI) kann gegebenenfalls auch über die Trennung der Diastereomere nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, durch Säulenchromatographie oder durch Craig-Verteilung erfolgen. Welches das optimale Verfahren ist, muß von Fall zu Fall entschieden werden, manchmal ist es auch zweckmäßig, Kombinationen der einzelnen Verfahren zu benutzen.

Am Ende dieser Stufe kann entweder eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (VIa) in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, beispielsweise durch katalytische Hydrierung, zur Herstellung der Derivate der Formel (VIb) oder es kann in an sich bekannter Weise eine Abspaltung der C-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (IV) und (V), vorzugsweise durch Acidolyse, zur Darstellung der Derivate (IVb) und (Vb) erfolgen:

b) Synthese der Tetradepsipeptide der Formel

20

15

nach der folgenden Reaktionsgleichung gemäß Verfahren 7:

Man kann anschließend eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (IIIa) durchführen, beispielsweise durch katalytische Hydrierung wie oben angegeben, zur Herstellung der Derivate der Formel

10 c) Synthese der offenkettigen Hexadepsipeptide der Formel

nach der folgenden Reaktionsgleichung gemäß Verfahren 5:

Man kann anschließend eine Entfernung der C-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (IIa) in an sich bekannter Weise durchführen, beispielsweise durch Acidolyse wie oben angegeben, zur Herstellung der Derivate der Formel:

Am Ende dieser Stufe kann die Darstellung der carboxy-aktivierten Derivate der offenkettigen Hexadepsipeptide, beispielsweise der Pentafluorphenylester der Formel

erfolgen oder es wird eine Entfernung der N-terminalen Schutzgruppe aus den Derivaten der Formel (IIb) in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise

20

durch katalytische Hydrierung wie oben angegeben, zur Herstellung der Derivate der Formel

Die anfallenden Produkte lassen sich in üblicher Weise durch Umkristallisieren, Vakuumdestillation oder Säulenchromatographie reinigen (vgl. auch die Herstellungsbeispiele).

Die Wirkstoffe eignen sich bei günstiger Warmblütertoxizität zur Bekämpfung von pathogenen Endoparasiten, die bei Menschen und in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren vorkommen. Sie sind dabei gegen alle oder einzelne Entwicklungsstadien der Schädlinge sowie gegen resistente und normal sensible Arten wirksam. Durch die Bekämpfung der pathogenen Endoparasiten sollen Krankheit, Todesfälle und Leistungsminderungen (z.B. bei der Produktion von Fleisch, Milch, Wolle, Häuten, Eiern, Honig usw.) vermindert werden, so daß durch den Einsatz der Wirkstoffe eine wirtschaftlichere und einfachere Tierhaltung möglich ist. Zu den pathogenen Endoparasiten zählen Cestoden, Trematoden, Nematoden, Acantocephalen, insbesondere:

Aus der Ordnung der Pseudophyllidea z.B.: Diphyllobothrium spp., Spirometra spp., Schistocephalus spp., Ligula spp., Bothridium spp., Diphlogonoporus spp..

Aus der Ordnung der Cyclophyllidea z.B.: Mesocestoides spp., Anoplocephala spp., Paranoplocephala spp., Moniezia spp., 'Thysanosomsa spp., Thysaniezia spp., Avitellina spp., Stilesia spp., Cittotaenia spp., Andyra spp., Bertiella spp., Taenia spp., Echinococcus spp., Hydatigera spp., Davainea spp., Raillietina spp., Hymenolepis spp., Echinolepis spp., Echinocotyle spp., Diorchis spp., Dipylidium spp., Joyeuxiella spp., Diplopylidium spp..

Aus der Unterklasse der Monogenea z.B.: Gyrodactylus spp., Dactylogyrus spp., 30 Polystoma spp..

- Aus der Unterklasse der Digenea z.B.: Diplostomum spp., Posthodiplostomum spp., Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Ornithobilharzia spp., Austrobilharzia spp., Gigantobilharzia spp., Leucochloridium spp., Brachylaima spp., Echinostoma spp., Echinoparyphium spp., Echinochasmus spp., Hypoderaeum spp., Fasciola spp., Fasciolides spp., Fasciolopsis spp., Cyclocoelum spp., Typhlocoelum spp.,
- Paramphistomum spp., Calicophoron spp., Cotylophoron spp., Gigantocotyle spp., Fischoederius spp., Gastrothylacus spp., Notocotylus spp., Catatropis spp., Plagiorchis spp., Prosthogonimus spp., Dicrocoelium spp., Eurytrema spp., Troglotrema spp., Paragonimus spp., Collyriclum spp., Nanophyetus spp., Opisthorchis spp., Clonorchis spp., Metorchis spp., Heterophyes spp., Metagonismus spp..
- 15 Aus der Ordnung der Enoplida z.B.: Trichuris spp., Capillaria spp., Trichomosoides spp., Trichinella spp..

Aus der Ordnung der Rhabditia z.B.: Micronema spp., Strongyloides spp..

Aus der Ordnung der Strongylida z.B.: Stronylus spp., Triodontophorus spp., Oesophagodontus spp., Trichonema spp., Gyalocephalus spp., Cylindropharynx spp.,

- Poteriostomum spp., Cyclococercus spp., Cylicostephanus spp., Oesophagostomum spp., Chabertia spp., Stephanurus spp., Ancylostoma spp., Uncinaria spp., Bunostomum spp., Globocephalus spp., Syngamus spp., Cyathostoma spp., Metastrongylus spp., Dictyocaulus spp., Muellerius spp., Protostrongylus spp., Neostrongylus spp., Cystocaulus spp., Pneumostrongylus spp., Spicocaulus spp.,
- Elaphostrongylus spp., Parelaphostrongylus spp., Crenosoma spp., Paracrenosoma spp., Angiostrongylus spp., Aelurostrongylus spp., Filaroides spp., Parafilaroides spp., Trichostrongylus spp., Haemonchus spp., Ostertagia spp., Marshallagia spp., Cooperia spp., Nematodirus spp., Hyostrongylus spp., Obeliscoides spp., Amidostomum spp., Ollulanus spp..
- 30 Aus der Ordnung der Oxyurida z.B.: Oxyuris spp., Enterobius spp., Passalurus spp., Syphacia spp., Aspiculuris spp., Heterakis spp..

Aus der Ordnung der Ascaridia z.B.: Ascaris spp., Toxascaris spp., Toxocara spp., Parascaris spp., Anisakis spp., Ascaridia spp..

Aus der Ordnung der Spirurida z.B.: Gnathostoma spp., Physaloptera spp., Thelazia spp., Gongylonema spp., Habronema spp., Parabronema spp., Draschia spp., Dracunculus spp..

Aus der Ordnung der Filariida z.B.: Stephanofilaria spp., Parafilaria spp., Setaria spp., Loa spp., Dirofilaria spp., Litomosoides spp., Brugia spp., Wuchereria spp., Onchocerca spp..

Aus der Ordnung der Gigantorhynchida z.B.: Filicollis spp., Moniliformis spp., Macracanthorhynchus spp., Prosthenorchis spp..

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär, Vögel wie z.B. Hühner, Gänse, Puten, Enten, Süß- und Salzwasserfische wie z.B. Forellen, Karpfen, Aale, Reptilien, Insekten wie z.B. Honigbiene und Seidenraupe.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

20 Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die Anwendung kann sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch erfolgen.

Die Anwendung der Wirkstoffe erfolgt direkt oder in Form von geeigneten Zubereitungen enteral, parenteral, dermal, nasal, durch Behandlung der Umgebung oder mit Hilfe wirkstoffhaltiger Formkörper wie z.B. Streifen, Platten, Bänder, Halsbänder,

25 Ohrmarken, Gliedmaßenbänder, Markierungsvorrichtungen.

Die enterale Anwendung der Wirkstoffe geschieht z.B. oral in Form von Pulver, Tabletten, Kapseln, Pasten, Tränken, Granulaten, oral applizierbaren Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Boli, medikiertem Futter oder Trinkwasser. Die dermale Anwendung geschieht z.B. in Form des Tauchens (Dippen), Sprühens (Sprayen) oder Aufgießens (pour-on and spot-on). Die parenterale Anwendung geschieht z.B. in Form der Injektion (intramusculär, subcutan, intravenös, intraperitoneal) oder durch Implantate.

# 5 Geeignete Zubereitungen sind:

Lösungen wie Injektionslösungen, orale Lösungen, Konzentrate zur oralen Verabreichung nach Verdünnung, Lösungen zum Gebrauch auf der Haut oder in Körperhöhlen, Aufgußformulierungen, Gele;

Emulsionen und Suspensionen zur oralen oder dermalen Anwendung sowie zur 10 Injektion; halbfeste Zubereitungen;

Formulierungen, bei denen der Wirkstoff in einer Salbengrundlage oder in einer Öl in Wasser oder Wasser in Öl Emulsionsgrundlage verarbeitet ist:

Feste Zubereitungen wie Pulver, Premixe oder Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln; Aerosole und Inhalate, wirkstoffhaltige Formkörper.

15 Injektionslösungen werden intravenös, intramuskulär und subcutan verabreicht.

Injektionslösungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird und eventuell Zusätze wie Lösungsvermittler, Säuren, Basen, Puffersalze, Antioxidantien, Konservierungsmittel zugefügt werden. Die Lösungen werden steril filtriert und abgefüllt.

- 20 Als Lösungsmittel seien genannt: PHysiologisch verträgliche Lösungsmittel wie Wasser, Alkohole wie Ethanol, Butanol, Benzylalkohol, Glycerin, Propylenglykol, Polyethylenglykole, N-Methyl-pyrrolidon, sowie Gemische derselben.
  - Die Wirkstoffe lassen sich gegebenenfalls auch in physiologisch verträglichen pflanzlichen oder synthetischen Ölen, die zur Injektion geeignet sind, lösen.
- Als Lösungsvermittler seien genannt: Lösungsmittel, die die Lösung des Wirkstoffs im Hauptlösungsmittel fördern oder sein Ausfallen verhindern. Beispiele sind Polyvinylpyrrolidon, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, polyoxyethylierte Sorbitanester.

Konservierungsmittel sind: Benzylalkohol, Trichlorbutanol, p-Hydroxybenzoesäureester, n-Butanol.

20

30

Orale Lösungen werden direkt angewendet. Konzentrate werden nach vorheriger Verdünnung auf die Anwendungskonzentration oral angewendet. Orale Lösungen und Konzentrate werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt, wobei auf steriles Arbeiten verzichtet werden kann.

Lösungen zum Gebrauch auf der Haut werden aufgeträufelt, aufgestrichen, eingerieben, aufgespritzt oder aufgesprüht. Diese Lösungen werden wie oben bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt.

Es kann vorteilhaft sein, bei der Herstellung Verdickungsmittel zuzufügen. Verdickungsmittel sind: Anorganische Verdickungsmittel wie Bentonite, kolloidale Kieselsäure, Aluminiummonostearat, organische Verdickungsmittel wie Cellulosederivate, Polyvinylalkohole und deren Copolymere, Acrylate und Methacrylate.

Gele werden auf die Haut aufgetragen oder aufgestrichen oder in Körperhöhlen eingebracht. Gele werden hergestellt, indem Lösungen, die wie bei den Injektionslösungen beschrieben hergestellt worden sind, mit soviel Verdickungsmittel versetzt werden, daß eine klare Masse mit salbenartiger Konsistenz entsteht. Als Verdickungsmittel werden die weiter oben angegebenen Verdickungsmittel eingesetzt.

Aufgieß-Formulierungen werden auf begrenzte Bereiche der Haut aufgegossen oder aufgespritzt, wobei der Wirkstoff die Haut durchdringt und systemisch wirkt.

Aufgieß-Formulierungen werden hergestellt, indem der Wirkstoff in geeigneten hautverträglichen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen gelöst, suspendiert oder emulgiert wird. Gegebenenfalls werden weitere Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, Haftmittel zugefügt.

Als Lösungsmittel seien genannt: Wasser, Alkanole, Glycole, Polyethylenglycole, Polypropylenglycole, Glycerin, aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenoxyethanol, Ester wie Essigester, Butylacetat, Benzylbenzoat, Ether wie Alkylenglykolalkylether wie Dipropylenglykolmonomethylether, Diethylenglykolmeno butylether, Ketone wie Aceton, Methylethylketon, aromatische und/oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, pflanzliche oder synthetische Öle, DMF, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, 2,2-Dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

25

30

5 Farbstoffe sind alle zur Anwendung am Tier zugelassenen Farbstoffe, die gelöst oder suspendiert sein können.

Resorptionsfördernde Stoffe sind z.B. DMSO, spreitende Öle wie Isopropylmyristat, Dipropylenglykolpelargonat, Silikonöle, Fettsäureester, Triglyceride, Fettalkohole.

Antioxidantien sind Sulfite oder Metabisulfite wie Kaliummetabisulfit, Ascorbinsäure,
Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Tocopherol.

Lichtschutzmittel sind z.B. Novantisolsäure.

Haftmittel sind z.B. Cellulosederivate, Stärkederivate, Polyacrylate, natürliche Polymere wie Alginate, Gelatine.

Emulsionen können oral, dermal oder als Injektionen angewendet werden.

15 Emulsionen sind entweder vom Typ Wasser in Öl oder vom Typ Öl in Wasser.

Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff entweder in der hydrophoben oder in der hydrophilen Phase löst und diese unter Zuhilfenahme geeigneter Emulgatoren und gegebenenfalls weiterer Hilfsstoffe wie Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Lichtschutzmittel, viskositätserhöhende Stoffe, mit dem Lösungsmittel der anderen Phase homogenisiert.

Als hydrophobe Phase (Öle) seien genannt: Paraffinöle, Silikonöle, natürliche Pflanzenöle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-biglycerid, Triglyceridgemisch mit Pflanzenfettsäuren der Kettenlänge C8-12 oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren, Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter ebentuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C8/C10-Fettsäuren.

Fettsäureester wie Ethylstearat, Di-n-butyryl-adipat, Laurinsäurehexylester, Dipropylen-glykolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>, Isopropylstearat, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat, Milch-

säureethylester, wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester, letzterem verwandte Estergemische u.a.

Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearyl-alkohol, Oleylalkohol.

Fettsäuren wie z.B. Ölsäure und ihre Gemische.

10 Als hydrophile Phase seien genannt:

Wasser, Alkohole wie z.B. Propylenglycol, Glycerin, Sorbitol und ihre Gemische.

Als Emulgatoren seien genannt: nichtionogene Tenside, z.B. polyoxyethyliertes Rizinusöl, polyoxyethyliertes Sorbitan-monooleat, Sorbitanmonostearat, Glycerinmonostearat, Polyoxyethylstearat, Alkylphenolpolyglykolether;

ampholytische Tenside wie Di-Na-N-lauryl-ß-iminodipropionat oder Lecithin;

anionaktive Tenside, wie Na-Laurylsulfat, Fettalkoholethersulfate, Mono/Dialkylpolyglykoletherorthophosphorsäureester-monoethynolaminsalz;

Als weitere Hilfsstoffe seien genannt: Viskositätserhöhende und die Emulsion stabilisierende Stoffe wie Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und andere Celluloseund Stärke-Derivate, Polyacrylate, Alginate, Gelatine, Gummi-arabicum, Polyvinyl-pyrrolidon, Polyvinylalkohol, Copolymere aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid, Polyethylenglykole, Wachse, kolloidale Kieselsäure oder Gemische der aufgeführten Stoffe.

Suspensionen können oral, dermal oder als Injektion angewendet werden. Sie werden hergestellt, indem man den Wirkstoff in einer Trägerflüssigkeit gegebenenfalls unter Zusatz weiterer Hilfsstoffe wie Netzmittel, Farbstoffe, resorptionsfördernde Stoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidantien Lichtschutzmittel suspendiert.

Als Trägerflüssigkeiten seien alle homogenen Lösungsmittel und Lösungsmittelgemische genannt.

30 Als Netzmittel (Dispergiermittel) seien die weiter oben angegebenen Tenside ganannt.

5 Als weitere Hilfsstoffe seien die weiter oben angegebenen genannt.

Halbfeste Zubereitungen können oral oder dermal verabreicht werden. Sie unterscheiden sich von den oben beschriebenen Suspensionen und Emulsionen nur durch ihre höhere Viskosität.

Zur Herstellung fester Zubereitungen wird der Wirkstoff mit geeigneten Trägerstoffen gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen vermischt und in die gewünschte Form gebracht.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Als solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Hilfsstoffe sind Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Farbstoffe, die bereits weiter oben aufgeführt worden sind.

- Weitere geeignete Hilfsstoffe sind Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesstersterat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite, zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokaistalline Cellulose.
- Die Wirkstoffe können in den Zubereitungen auch in Mischung mit Synergisten oder mit anderen Wirkstoffen, die gegen pathogene Endoparasiten wirken, vorliegen. Solche Wirkstoffe sind z.B. L-2,3,5,6-Tetrahydro-6-phenylimidazothiazol, Benzimidazolcarbamate, Praziquantel, Pyrantel, Febantel.

Anwendungsfertige Zubereitungen enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 10 ppm - 20 Gewichtsprozent, bevorzugt von 0,1 - 10 Gewichtsprozent.

Zubereitungen, die vor Anwendung verdünnt werden, enthalten den Wirkstoff in Konzentrationen von 0,5 - 90 Gew.-%, bevorzugt von 5 - 50 Gew.-%.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 1 bis etwa 100 mg Wirkstoff je kg Körpergewicht pro Tag zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

## 5 Formulierungsbeispiele

### Beispiel 1

200 g Wasser für Injektionszwecke werden 10 Minuten im Stickstoff begast. Anschließend werden in dieser Wassermenge 0,3 g Ascorbinsäure, 43,2 g Glucose gelöst und 3,55 g 0,5 M-Argininlösung zur pH-Einstellung hinzugegeben. In diesem Medium werden 0,15 g Enniatin A und 24 g hochreines Ei-Phospholipid (z.B. Pipoid E PC) dispergiert und mit stickstoffbegastem Wasser auf 300 g aufgefüllt (Wirkstoff: Phospholipid-Verhältnis = 1:160).

Diese Dispersion wird 30 Minuten bei 75°C und unter Stickstoffschutz mit einem schnellaufenden Rührwerk (z.B. Ultra-Turrax) vorhomogenisiert. Die Vordispersion wird durch einen 5 µm-Filter filtriert.

Anschließend wird die Vordispersion bei 75°C, 800 bar und Stickstoffschutz in einem abriebfrei arbeitenden Hochdruckdüsenhomogenisator eine Stunde homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Entkeimungsfiltration (0,2  $\mu$ m). Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

Die Dispersion wird zu 15,3 ml in 250- oder 50 ml-Flaschen abgefüllt und mit Hilfe des spin- oder shell freezing bei -65°C (Trockeneis-Ethanol-Kühlmischung) zu einem dünnen Produktkuchen eingefroren.

Das eingefrorene Produkt wird auf die auf -50°C vorgekühlten Stellflächen eines Lyophilisators gebracht und bei -30°C und 0,05 mbar 14 Stunden lang getrocknet.

25 Die Nachtrocknung dauert 7 Stunden bei 30°C und 0,001 mbar. Das Lyophilisator wird mit Glucoselösung oder mit Wasser rekonstituiert. Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

	Liposome	eneigenschaften:
	vor Lyophilisation	nach Lyophilisation
mittlere Größe	49 nm	53 nm
Dispersitätsindex K2	0,275	0,379
Trübung	315 Einheiten	401 Einheiten
Osmolarität	1,24 Osmol	1,25 mOsmol
pН	6,3	6,5

## Beispiel 2

10

20

200 g Wasser für Injektionszwecke werden 10 Minuten mit Stickstoff begast. Anschließend werden in dieser Wassermenge 0,3 g Ascorbinsäure, 43,2 g Glucose gelöst und 3,55 g 0,5 M-Argininlösung zur pH-Einstellung hinzugegeben. In diesem Medium werden 0,15 g Enniatin A und 30 g hochreines Soja-Phospholipid (z.B. Phospholipon 90) dispergiert und mit stickstoffbegastem Wasser auf 300 g aufgefüllt (Wirkstoff: Phospholipid-Verhältnis = 1:200).

Diese Dispersion wird 30 Minuten bei 75°C und unter Stickstoffschutz mit einem schnellaufenden Rührwerk (z.B. Ultra-Turrax) vorhomogenisiert. Die Vordispersion wird durch einen 5 µm-Filter filtriert.

Anschließend wird die Vordispersion bei 75°C, 800 bar und Stickstoffschutz in einem abriebfrei arbeitenden Hochdruckdüsenhomogenisator eine Stunde homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Entkeimungsfiltration  $(0,2~\mu m)$ . Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

Im Gegensatz zu Beispiel 1 wird nach Abfüllen in entsprechende Flaschen ohne Einsatz des spin- oder shell freezing die Dispersion bei -65°C eingefroren.

Das Produkt wird bei +30°C und 0,05 mbar 7 in getrocknet (Haupttrocknung) und bei +30°C und 0,001 mbar nachgetrocknet.

Die Liposomeneigenschaften aus Beispiel 1 bleiben erhalten.

## Beispiel 3

200 g Wasser für Injektionszwecke werden 10 Minuten mit Stickstoff begast. Anschließend werden in dieser Wassermenge 0,3 g Ascorbinsäure, 43,2 g Glucose gelöst und 3,55 g 0,5 M-Argininlösung zur pH-Einstellung hinzugegeben. In diesem Medium werden 0,24 g Enniatin A und 22,6 g hochreines, gesättigtes Phospholipid (z.B. Epikuron 200 SH) und 2,4 g synthetisches DMPG-Na dispergiert und mit stickstoffbegastem Wasser auf 300 g aufgefüllt (Wirkstoff: Phospholipid-Verhältnis = 1:100).

Diese Dispersion wird 30 Minuten bei 75°C und unter Stickstoffschutz mit einem schnellaufenden Rührwerk (z.B. Ultra-Turrax) vorhomogenisiert. Die Vordispersion wird durch einen 5 μm Filter filtriert.

Anschließend wird die Vordispersion bei 75°C, 800 bar und Stickstoffschutz in einem abriebfrei arbeitenden Hochdruckdüsenhomogenisator eine Stunde homogenisiert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Entkeimungsfiltration  $(0,2~\mu m)$ . Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

Die Dispersion wird zu 15,3 ml in 250- oder 50 ml-Flaschen abgefüllt und mit Hilfe des spin- oder shell freezing bei -65°C (Trockeneis-Ethanol-Kühlmischung) zu einem dünnen Produktkuchen eingefroren.

Das eingefrorene Produkt wird auf die auf -50°C vorgekühlten Stellflächen eines 25 Lyophilisators gebracht und bei -30°C und 0,05 mbar 14 Stunden lang getrocknet. Die Nachtrocknung dauert 7 Stunden bei 30°C und 0,001 mbar.

Das Lyophilisat wird mit Glucoselösung oder Wasser rekonstituiert. Der Gehalt beträgt 100 % des Sollgehalts.

15

# 5 Beispiel A

## Trichinella spiralis in vitro

Trichinenlarven werden aus der Muskulatur von Mäusen isoliert und in 0,9 % NaCl, supplementiert mit 20 µg/ml Sisomycin und 2 µg/ml Clotrimazole gewaschen. Die eigentliche Inkubation von ca. 20 Trichinen pro Messung erfolgt in 2 ml einer Lösung bestehend aus 10 g Bacto Casitone, 5 g Hefe (Yeast Extract), 2,5 g Glucose, 0,4 g KH2PO4, 0,4 g K2HPO4 pro 500 ml pH 7,2, enthaltend 10 µm/ml Sisomycin und 1 µm/ml Clotrimazole. 10 mg der zu testenden Substanz werden in 0,5 ml DMSO gelöst und so viel zum Inkubationsmedium zugesetzt, daß die Endkonzentration 100, 10 und 1 µm/ml beträgt. Nach 5 Tagen Inkubation bei 19°C wird der Versuch ausgewertet.

Enniatine A<sub>1</sub>, B und B<sub>1</sub> sind bei einer Konzentration von 100 µm/ml wirksam.

## Beispiel B

Weibliche Heterakis spumose-Nematoden werden aus dem Colon und Caecum von Mäusen isoliert. 10 Weibchen werden in 1,5 ml Medium, das für den Trichinella spiarlis in-vitro-Versuch verwendet wird, 3 Tage lang bei 37°C inkubiert. Der Zusatz von Testsubstanzen erfolgt ebenfalls so, wie beim Trichinentest dargestellt. Zur Beurteilung der anthelmintischen Aktivität werden die Beweglichkeit und die Eiausscheidung im Vergleich zur Kontrolle herangezogen.

Enniatine A<sub>1</sub>, B und B<sub>1</sub> sind bei einer Konzentration von 10 µm/ml wirksam.

20

#### 5 **Beispiel C**

In vivo Nematodentest

Haemonchus contortus / Schaf

Experimentell mit Haemonchus contortus infizierte Schaft wurden nach Ablauf der Präpatenzzeit des Parasiten behandelt. Die Wirkstoffe wurden als reiner Wirkstoff oral und/oder intravenös appliziert.

Der Wirkungsgrad wird dadurch bestimmt, daß man die mit dem Kot ausgeschiedenen Wurmeier vor und nach der Behandlung quantitativ auszählt.

Ein völliges Sistieren der Eiausscheidung nach der Behandlung bedeutet, daß die Würmer abgetrieben wurden oder so geschädigt sind, daß sie keine Eier mehr produzieren (Dosis effectiva).

Geprüfte Wirkstoffe und wirksame Dosierungen (Dosis effectiva) sind aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Wirkstoff Beispiel Nr.	Dosis effectiva in mg/kg
1	5
2	5
4	5
5	5

#### 5 Herstellungsbeispiele

#### Beispiel 1:

Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-)

10 In eine schnell gerührte Suspension von 1,5 g 10%iger Palladium/Kohle in 550 ml absolutem Dioxan, das 12 ml Ethanol und 160 mg (1.08 mMol) 4-Pyrrolidino-pyridin enthält, werden bei 95 °C Innentemperatur 0.99 g (1.08 mMol) Z-(-L-MeIle-D-Lac-)3-O-Pfp in 50 ml absolutem Dioxan im Verlauf von 6 Stunden gleichmäßig eingespritzt. Dabei leitet man Wasserstoff durch die Reaktionslösung. Anschließend werden weitere 4 Stunden bei 95 °C und 12 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man filtriert und engt den gesamten Reaktionsansatz im Vakuum ein. Der farblose ölige Rückstand wird in Chloroform aufgenommen und zweimal mit 5 %iger Zitronensäure, zweimal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und an-schließend das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt kann über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol:Essigsäureethylester (4:1) chromatographisch vorgereinigt werden (Reinheit 84 %). Danach erfolgt die präparative HPLC-Reinigung. Man erhält 710 mg (36,8 % der Theorie) Cyclo(-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-Dlactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-).

Fp.: 210-212 °C

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,87 (t, 9H, -CH<sub>2</sub>-<u>CH<sub>3</sub></u>; J = 7,3 Hz); 0,98; 1,44 (2d, 18H, -CH-<u>CH<sub>3</sub></u>; J = 6,5 Hz); 1,35-1,41 (br. m, 3H, -<u>CH</u>-CH<sub>3</sub>); 2,02-2,04 (br. m, 6H, -<u>CH<sub>2</sub></u>-CH<sub>3</sub>); 3,03 (s, 9H, -N-<u>CH<sub>3</sub></u>); 4,45 (m, 3H, N-<u>CH</u>-CO); 5,57-5,62 (m, 3H, O-<u>CH</u>-CO) ppm

13C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 10,9; 16,0; 16,6 (-<u>C</u>H<sub>3</sub>); 24,8 (-<u>C</u>H<sub>2</sub>-); 33,3 (-<u>C</u>H-10); 33,9 (-N-<u>C</u>H<sub>3</sub>); 61,9 (-N-<u>C</u>H-); 66,4 (-O-<u>C</u>H-); 169,3 (-<u>C</u>O-N-); 169,9 (-<u>C</u>O-O-) ppm

FAB-MS m/z (%): 598 (M<sup>+</sup>+H,12); 597 (37); 541 (42); 524 (14); 182 (100)

Analog können die in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der Formel (I) als LDLDLD - Stereoisomere hergestellt werden.

# Tabelle 1

# Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

10

5	Bsp Nr.	1	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup> ,	R <sup>6</sup>	Physikalische Daten <sup>a</sup> )
10	2	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me -C	H <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me	e -CH <sub>2</sub> C	HMe <sub>2</sub> -Me		21,9; 22,8 (- <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 24,9 (- <u>C</u> H-); 32,0 (-N- <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 37,4 (- <u>C</u> H <sub>2</sub> -); 55,8 (-N- <u>C</u> H-); 67,0 (-O- <u>C</u> H-); 169,4 (- <u>C</u> O- N-); 170,5 (- <u>C</u> O-O-)
15	3	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me -CI	H <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -CH	2-Ph -CH	I <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me	16,3	; 16,4; 21,7; 21,8; 22,8; 22,9; 23,0 (- <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 24,6; 24,9 (- <u>C</u> H-); 31,0; 31,7;
20							-	32,8 (-N- <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 36,8; 37,4; 37,6 (- <u>C</u> H <sub>2</sub> -); 54,6; 55,3; 56,5 (-N- <u>C</u> H-); 67,0; 67,1; 70,2 (- <u>O</u> - <u>C</u> H-); 168,8; 169,7 (- <u>C</u> O-N-); 170,3;
25								170,5; 170,6 (- <u>C</u> O-O-)
30	4 -	CHMeCH <sub>2</sub> Me	-СНМе2	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	e-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph -CHN	Me <sub>2</sub> 10	0.6; 15,7; 15,9; 18,2; 18,3 (-CH <sub>3</sub> ); 18,3; 18,6; 19,0; 25,0 (-CH <sub>2</sub> -); 25,2; 29,4; 29,7; 30,3 (-CH-); 31,4; 31,8; 36,0 (-N-CH <sub>3</sub> ); 35,0 (-CH <sub>2</sub> -Ph); 59,6; 60,5; 62,6 (-N-CH-); 74,8;
35 40								75,2 (-O- <u>C</u> H-); 126,6; 128,4; 129,1 (arom <u>C</u> H); 137,7 (arom <u>C</u> ); 169,1; 169,2; 169,7; (- <u>C</u> O-N-); 169,3; 170,3; 170,4 (- <u>C</u> O-O-)
	5	-СНМеСН <sub>2</sub> М	íe -CHM	1е <sub>2</sub> -СНМеСН	I <sub>2</sub> Me -M	ie -CHMeCH <sub>2</sub> i	Me -M	(e 10,3; 10,6; 11,4; 15,3; 15,8; 16,0; 16,7; 16,8; 18,0;
45								18,4 (- <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 24,4; 24,9; 25,0 (-CH <sub>2</sub> ); 29,9; 32,3; 34,1; 34,7 (- <u>C</u> H-); 31,2; 31,6; 35,6 (N- <u>C</u> H <sub>3</sub> ); 59,5; 60,5; 65,1 (N- <u>C</u> H-); 66,1; 67,5; 74,0 (O- <u>C</u> H-); 169,0;
50		-						169,1; 169,2; ( <u>C</u> O-N); 169,8; 170,1; 170,6 (- <u>C</u> O-O)

a)  $^{13}$ C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ )

14.38.J

## 5 Ausgangsstoffe der Formel (Π)

#### Beispiel $(\Pi - 1)$

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-tert.-butylester

10

15

20

Zu einer Lösung von 5,8 g (16,5 mMol) Z-L-Melle-D-Lac-OH und 7,8 g (16,5 mMol) H-(-L-Melle-D-Lac-)<sub>2</sub>-O-<sup>t</sup>Bu in 150 ml Methylenchlorid werden bei 0 °C 4,7 g (36,3 mMol) N,N-Diisopropylethylamin ("Hünig's Base") sowie 4,6 g (18,1 mMol) Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl) zugegeben und 4 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wird zweimal mit Wasser geschüttelt, die organische Phase abgetrennt und nach dem Trocknen über Natriumsulfat im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol: Essigsäureethylester (5:1) chromatographiert. Man erhält 10,3 g (77,4 % der Theorie) N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-tert.-butylester.

FAB-MS m/z (%): 805 (M<sup>+</sup>,3); 749 (M<sup>+</sup>-  $H_2C=CMe_2$ ,10); 732 (9); 793 (10); 91 (100)

## 5 Beispiel ( $\Pi - 2$ )

 $N-Benzyloxy carbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchs\"{a}ure$ 

In eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 9,2 g (11,2 mMol) Z-(-L-Melle-D-Lac-)<sub>3</sub>-O-10 <sup>t</sup>Bu in 150 ml absolutem Methylenchlorid wird 20 Minuten trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Anschließend rührt man ca. 16 Stunden bei Raumtemperatur und engt den gesamten Reaktionsansatz im Vakuum ein. Man erhält 7,1 g (82,9 % der Theorie) N-Benzyloxy-carbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

MS m/z (%): 749 (M<sup>+</sup>,10); 721 (1); 693 (2); 533 (0.5); 91 (100)

#### Beispiel (II - 3)

20

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylester

5,0g (6,67 mMol) Z-(L-Melle-D-Lac)<sub>3</sub>-OH werden zusammen mit 1,23 g (6,67 mMol) Pentafluorphenol in 125 ml absolutem Essigsäureethylester gelöst

- (Inertgasatmosphäre). Dazu gibt man bei 0 °C 1,38g (6,67 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und rührt noch weitere 4 Stunden bei dieser Temperatur. Nach Filtration vom ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff wird das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeengt und der Rückstand über eine vorgetrocknete Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol:
- 10 Essigsäureethylester (10:1) chromatographiert.

Man erhält 3,3 g (54 % der Theorie) N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure-pentafluorphenylester als farbloses Öl.

FAB-MS m/z (%): 915 (M<sup>+</sup>,2); 914 (M<sup>+</sup>-H,4); 859 (9); 814 (1); 780 (5); 91 (100)

## 15 Beispiel ( $\Pi - 4$ )

N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure

- 1,0 g (1,33 mMol) Z-(-L-MeIle-D-Lac-)<sub>3</sub>-OH werden in 20 ml Ethanol in Gegenwart von 0,15 g Pd(OH)<sub>2</sub>/Kohle [20 % Pd-Gehalt] bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (ca. 2 Stunden). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die gesamte Reaktionslösung imVakuum eingeengt. Man erhält 0,81 g (100 % der Theorie) N-Methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-lactyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-milchsäure, das ohne weitere Reinigung cyclisiert werden kann.
- 25\_ EJ-MS m/z (%): 615 (M<sup>+</sup>,3); 600 (1); 558 (7); 472 (8); 386 (14); 100 (100)

Analog können die in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) als LDLDLD - Stereoisomere hergestellt werden.

~1	
له	
핑	
읦	

Besspiele für Verbindungen der Formel (II)

			,			
	Physikalische Daten a)	-O-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> 915 (M <sup>+</sup> , 4); 860 (8); 780 (3); 91 (100)	750 (M <sup>+</sup> + H); 706 (2); 461 (8); 91 (100)	-O-CMe <sub>3</sub> 805 (M <sup>+</sup> ,1); 749 (M <sup>+</sup> -H <sub>2</sub> C= CMe <sub>2</sub> 12); 91 (100)	-0-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> $992 (M^+ +H, 1);$ $609 (2); 514$ $(13); 91 (100)$	826 (M <sup>+</sup> ,4); 769 (22); 690 (10); 91 (100)
	В	-0-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	Н0-	-0-CMe <sub>3</sub>	-0-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	Н0-
€	R6	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me
R. O B	R5	-СН2СНМе2 -Ме	-СН2СНМе2 -Ме	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me	-СН2Рћ -СН2СНМе2	-СН2СНМе2 -СН2Рh -СН2СНМе2
N-M S-M-M Ss	$\mathbb{R}^4$	-Me	-Me	-Me	-CH <sub>2</sub> Ph	-СН2Рћ
N—Re O R <sub>4</sub>	R <sup>3</sup>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me	-СН2СНМе2	-СН2СНМе2 -Ме	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH2CHMe2
o=	R <sup>2</sup>	-Me	-Me		-Me	-Me
M-Me	RI		-СН2СНМе2 -Ме	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -Me
**	A	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-co-o-cH <sub>2</sub> Ph	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CC-O-CH <sub>2</sub> Ph	-CO-O-CH <sub>2</sub> Ph
	Bsp. Nr.	II-5	9-II	II-7	8-II	6-II

Tabelle 2 (Fortsetzung)

-										
Bşp. R.	А	R1	R <sup>2</sup>	R3	R4	R <sup>5</sup>	Ro	Ф	Physikalische Daten <sup>a)</sup>	
11-10	-co-o-cH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CH2CHMe2	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHIMe <sub>2</sub>	-Me	-0-CMe <sub>3</sub>	881 (M <sup>+</sup> ,4); 825	
									$ (M^+-H_2C = CMc_2) $	
									16); 807 (7); 869	
									(14); 91 (100)	
11-11	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMe <sub>2</sub>	$-0-C_6F_5$	991 (M <sup>+</sup> +H,6); 913	
							-•		(M <sup>+</sup> -Ph,3) 546 (2);	
									190 (100)	
II-12	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe2	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMe <sub>2</sub>	Н0-	824 (M <sup>+</sup> , 3); 766	
	·					4	!		(10); 704 (37); 190	
									(100)	
II-13	-CH2Fh	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe2	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMe <sub>2</sub>	-O-CMe3	879 (M <sup>+</sup> ,5); 822	
	,							•	(10;760 (21);704	
									(14); 191 (100)	
II-14	-co-o-cH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMe2	-0-C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	1034 (M <sup>+</sup> +H,3);	
									589 (0,5); 489 (11);	
									91 (100)	
II-15	-co-c-cH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe2	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMe <sub>2</sub>	H0-	867 (M <sup>+</sup> ,8); 811	
					*				(12); 732 (10); 210	
									(100)	
II-16	-co-o-cH <sub>2</sub> Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CHIMe <sub>2</sub>	-0-CMe <sub>3</sub>	923 (M <sup>+</sup> ,1); 868	
									(8); 851 (6); 91	
	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,								(100)	
II-17	Ħ.	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	НО-	615 (M <sup>+</sup> ,5); 472	
	***								(5); 386 (17); 327	
11-18	-CH,Ph	-CH, CHIMe,	-Me	-СНМеСН,Ме	-Me	-CHMeCH, Me	-Me	HO-	(1), 100 (100)	
	The state of the s	,				7	21.5	110		

Tabelle 2 (Fortsetzung)

lische	761 (M <sup>+</sup> ,1); 688	CMc3, 4):	642 (5); 586 (5);	(0)		707 (M <sup>+</sup> +H, 60):	6	790 (M <sup>+</sup> ,1); 789	. 1); 717	$(M^+-OCMe_3, 4);$	770 (7); 190 (100)	796 (M <sup>+</sup> ,2); 795	, 6); 723	CMe <sub>3</sub> , 3);	704 (47); 224 (100)	705 (M <sup>+</sup> ,2); 632	CMe <sub>3</sub> , 7);	614 (26); 558 (39);	<u></u>
Physikalische Daten <sup>a)</sup>	761 (M	0- FM)	642 (5):	190 (100)		707 (M	190 (100)	790 (M	(M+ +H	)(M+O)	770 (7);	M) 96L	(M <sup>+</sup> -H	Ф+W)	704 (47)	705 (M	Ŏ+W)	614 (26)	269 (100)
В	-0-CMe <sub>3</sub>				HO-	HO-		-0-CMc3				-O-CMe <sub>3</sub>				-0-CMe <sub>3</sub>			
R6	-Me				-Me	-Me		-Me				-Me				-Me			
R5	-CHMcCH <sub>2</sub> Me				-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me		-CHMeCH <sub>2</sub> Me				-СНМеСН <sub>2</sub> Ме				-CHIMeCH <sub>2</sub> Me			
$\mathbb{R}^4$	-Me				-Me	-Me		-Me				-Me		·		-Me			
R <sup>3</sup>	-CHIMeCH <sub>2</sub> Me				-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me		-CHIMeCH <sub>2</sub> Me	1			-CHMeCH <sub>2</sub> Me				-CHMeCH <sub>2</sub> Me	l		
R <sup>2</sup> .	-Me				-CHMe <sub>2</sub>	-CHIMe <sub>2</sub> e		-CHIMe <sub>2</sub>				-Me				-Me		•	
Rl	-CH <sub>2</sub> CHIMe <sub>2</sub>	141			-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me		-CHMeCH <sub>2</sub> Me	1			-CH-Ph				-CH-Ph			
A	-CH2Ph		1		-H	-CH <sub>2</sub> Ph		-CH <sub>2</sub> Ph	· , ~			-CH <sub>2</sub> Ph	·			Н-	,		
Bsp. Nr.	61 <b>-</b> II				11-20	16.21		II-22				II-23				II-24			

a) FAB-MS bzw. El-MS m/z (%)

# 5 Ausgangsstoffe der Formel ( III )

#### Beispiel (III - 1)

 $N-Benzyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchs\"{a}ure-tert.-butylester$ 

10

Die Kupplungsreaktion erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels ( II - 1 ) unter Verwendung von:

12,4 g (40,3 mMol) N-Benzyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure,

11,0 g (40,3 mMol) N-Methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester,

15 100 ml Methylenchlorid,

11,5 g (88,7 mMol) N,N-Diisopropylethylamin ("Hünig's Base"),

11,3 g (44,3 mMol) Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphoniumsäurechlorid (BOP-Cl).

Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 - Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol: 20 Essigsäureethylester (20:1) chromatographiert. Man erhält 21,8 g (96,0 % der Theorie) N-Benzyl-N-methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert-butylester.

EI-MS m/z (%): 562 (M<sup>+</sup>,3); 489 (M<sup>+</sup>- OCMe<sub>3</sub>,7); 443 (2); 387 (3); 344 (1); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>,100); 120 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-,31)

#### 5 Beispiel $(\mathbf{H} - 2)$

# N-Methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester

21,8 g (38,7 mMol) Bn-(-L-MeLeu-D-Lac-)<sub>2</sub>-O-<sup>t</sup>Bu werden in 300 ml Ethanol gelöst und in Gegenwart von 2,2 g Pd(OH)<sub>2</sub>/Kohle [20 % Pd-Gehalt] bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert (ca. 2,5 Stunden). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die gesamte Reaktionslösung imVakuum eingeengt. Man erhält 18,3 g (100 % der Theorie) N-Methyl-L-leucyl-D-lactyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester, das ohne weitere Reinigung für die Kupplungsreaktion verwendet werden kann.

EI-MS m/z (%): 472 (M $^+$ ,4); 457 (1); 428 (1); 399 (6); 100 (HNMe-CH-CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>,100)

Analog können die in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formel (III) als LDLD - Stereoisomere hergestellt werden.

Tabelle 3

Beispiele für Verbindungen der Formel (III)

Bsp.	А	R3	R <sup>4</sup>	R5	R6	В	Physikalische Daten <sup>a)</sup>
III. 3	-CH2Ph	-CH <sub>2</sub> Ph -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-СН2СНМе2	-Me	-0-CMe <sub>3</sub>	
H-4	T-	-CH2CHIMe2	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CHIMe <sub>2</sub>	-Me	-0-CMe <sub>3</sub>	
III-5	-CH2Ph	-СНМеСН2Ме	-CHIMe2 -CH2Ph	-CH2Ph	-CHMe <sub>2</sub> -0-CMe <sub>3</sub>	-0-CMe <sub>3</sub>	652 (M <sup>+</sup> , 8); 595 (M <sup>+</sup> - CMe <sub>3</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> - OCMe <sub>3</sub> , 16); 533 (12); 477 (24); 190 (100)
9-Ш	Н-	-СНМеСН2Ме	-CHMe <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> Ph	-CH2Ph	-CHMe <sub>2</sub> -0-CMe <sub>3</sub>	-0-CMe <sub>3</sub>	562 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 489 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> ,4); 363 (7); 100 (100)

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Bsp. Nr.	Α	R <sup>3</sup>	'R4	R5	R6	В	Physikalische Daten <sup>a)</sup>
Ÿ	CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph -CHIMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-СНМеСН2Ме -Ме	-Me	-0-CMe <sub>3</sub>	563 (M <sup>+</sup> +H, 1); 562 (M <sup>+</sup> , 3); 505 (M <sup>+</sup> -CMe <sub>3</sub> , 7); 489 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>3</sub> , 6); 190 (100)
[ 7	H-	-СНМеСН2Ме -Ме	-Me	-СНМеСН2Ме -Ме	-Ме	-0-СМе3	472 (M <sup>+</sup> , 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)

a) FAB-MS bzw. El-MS m/z (%)

## 5 Ausgangsstoffe der Formel (IV), (V) und (VI)

#### Beispiel (IV - 1)

N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester

- 10 10,0 g (35,8 mMol) N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-leucin werden in 150 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst, mit 19,5 ml einer 20 %igen Cäsiumcarbonat-Lösung versetzt und ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird zweimal mit ca. 50 ml absolutem Dimethylformamid versetzt, im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Das Cäsiumsalz wird in 75 ml Dimethylformamid vorgelegt, mit 7,0 g (35,8 mMol) L-2-Chlor-milchsäure-tert.-butylester versetzt und ca. 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die gesamte Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, der ölige Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und zweimal mit Wasser geschüttelt. Danach wird die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.
- Das zurückbleibende Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60 Merck, Korngröße: 0,04 bis 0,063 mm) mit dem Fließmittel Toluol: Essigsäure-ethylester (40:1) chromatographiert. Man erhält 14,4 g (100 % der Theorie) N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl-L-leucyl-D-milchsäure-tert.-butylester.

EI-MS m/z (%): 407 (M<sup>+</sup>,2); 351 (10); 234 (39); 387 (3); 344 (1); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>,69); 91 (PhCH<sub>2</sub>,100)

## 5 Beispiel (V-1)

N-Benzyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-hydroxyisovaleriansäure

Die C-terminale Acidolyse erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels ( II - 2 ) unter Verwendung von:

10 10,5 g (26,8 mMol) N-Benzyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-hydroxyisovaleriansäure-tert-butylester,

250 ml Methylenchlorid.

Man erhält 8,5 g (94,5 % der Theorie) N-Benzyl-N-methyl-L-isoleucyl-D-hydroxy-isovaleriansäure, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

15 EI-MS m/z (%): 335 (M<sup>+</sup>,1); 278 (19); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CHMeCH<sub>2</sub>Me,100); 91 (PhCH<sub>2</sub>,84)

## Beispiel (VI - 1)

N-Methyl-L-phenylalanyl-D-hydoxyvaleriansäure-tert.-butylester

Die N-terminale Deblockierung erfolgt analog der Reaktionsvorschrift des Beispiels (III - 2) unter Verwendung von:

10,0 g (23,5 mMol) N-Benzyl-N-methyl-L-phenylalanyl-D-hydroxyisovaleriansäuretert.-butylester,

250 ml Ethanol,

10 1,0 g Pd(OH)<sub>2</sub>/Kohle [20 % Pd-Gehalt]

Man erhält 7,5 g (95,2 % der Theorie) N-Methyl-L-phenylalanyl-D-hydroxy-valeriansäure-tert.-butylester, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt werden kann.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0,80; 0,85 (2d, 6H, 2 x -<u>CH<sub>3</sub></u>; J = 6,9 Hz); 1,46 (s, 9H, -C(<u>CH<sub>3</sub></u>)<sub>3</sub>); 2,42 (s, 3H, -N-<u>CH<sub>3</sub></u>); 2,94; 2,97 (2d, 2H, -<u>CH<sub>2</sub></u>-Phe); 3,55 (m, 1H, O-<u>CH</u>); 4,58 (d, 1H, -N-<u>CH</u>; J = 4,7 Hz); 7,18-7,26 (m, 5H, arom.-H) ppm

EI-MS m/z (%): 336 (M<sup>+</sup>+ H,7); 335 (M<sup>+</sup>,2); 262 (M<sup>+</sup>- O-CMe<sub>3</sub>,12); 188 (100); 134 (81)

Analog können die in den nachstehenden Tabellen 4, 5 und 6 aufgeführten Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (V) und (VI) als L-D-Stereoisomere hergestellt werden.

#### Tabelle 4

5

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

25

Nr.	А	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	В	Physikalische Daten a)
IV - 2	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	
IV - 3	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>	-OH	
IV - 4	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	407 (M <sup>+</sup> , 7)
<b>TV -</b> 5	-CO-O-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me	-OH	
<b>IV -</b> 6	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	363 (M <sup>+</sup> , 1)
IV - 7	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-Me	-OH	307 (M <sup>+</sup> , 7)
IV - 8	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-O-CMe <sub>3</sub>	397 (M <sup>+</sup> , 2)
<b>IV -</b> 9	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Phe	-Me	-OH	
<b>IV -</b> 10	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	391 (M <sup>+</sup> , 1)
TV - 11	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -M	le -O-CMe3	405 (M <sup>+</sup> , 5)

20 a) FAB- bzw. EI-MS m/z (%)

Tabelle 5

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

5	Bsp. Nr.	A	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	В	Physikalische Daten <sup>a</sup> )
10	V - 2 V - 3	-CH <sub>2</sub> -Ph -CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph -CH <sub>2</sub> -Ph	-О-СМе <sub>3</sub> -ОН	1,44 (-C <u>Me</u> 3); 2,21 (-N- <u>Me</u> )
	V - 4	-CH <sub>2</sub> -Ph	-СНМеСН <sub>2</sub> Ме	-CHMe <sub>2</sub>	-O-CMe <sub>3</sub>	1,50 (-C <u>Me</u> <sub>3</sub> ); 2,28 (-N- <u>Me</u> )
	V - 5 V - 6	-CH <sub>2</sub> -Ph -CH <sub>2</sub> -Ph	-CHMeCH <sub>2</sub> Me -CHMeCH <sub>2</sub> Me	-Me -Me	-О-СМе <sub>3</sub> -ОН	1,49 (-C <u>Me</u> <sub>3</sub> ); 2,26 (-N- <u>Me</u> )

15 a)  $^{1}\text{H-NMR}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) in ppm; jeweils Singuletts

Tabelle 6

Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

20	Bsp. Nr.	A	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	В	Physikalische Daten <sup>a)</sup>
25	VI - 2 VI - 3 VI - 4	-CH <sub>2</sub> -Ph -H -H	-CH <sub>2</sub> -Ph -CH <sub>2</sub> -Ph -CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub> -Me -Me	-O-CMe <sub>3</sub> -O-CMe <sub>3</sub> -O-CMe <sub>3</sub>	1,49 (-C <u>Me</u> <sub>3</sub> ); 2,41 (-N- <u>Me</u> ) 1,48 (-C <u>Me</u> <sub>3</sub> ); 2,42 (-N- <u>Me</u> )

a) <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ) in ppm; jeweils Singuletts

## 5 Patentansprüche

1. Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I)

in welcher

- $R^1$ ,  $R^3$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes 10 Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkyl-15 aminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl. Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als 20 Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,
  - R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl

gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

sowie deren optische Isomere und Racemate,

zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin.

Cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (Ia) 2.

10

in welcher

15

20

25

R<sup>1</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Hvdroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, steht,

R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl.

20

Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkyl sowie, gege

carbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien

Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxacarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen

sowie deren optische Isomere und Racemate.

3. Verfahren zur Herstellung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I)

25 R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>5</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyalkyl, Aryloxyalkyl, Mercaptoalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinyl-

alkyl, Alkylsulfonylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Guanidinoalkyl, das gegebenenfalls durch einen oder zwei-Benzyloxycarbonylreste oder durch einen, zwei, drei oder vier Alkylreste substituiert sein kann, Alkoxycarbonylaminoalkyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)aminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl sowie gegebenenfalls substituiertes Arylalkyl, wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

10

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> unabhängig voneinander für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Hydroxyalkyl, Alkanoyloxyalkyl, Alkoxyal-kyl, Aryloxyalkyl, Alkylthioalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Alkylsulfinylalkyl, Carboxyalkyl, Alkoxycarbonylalkyl, Arylalkoxycarbonylalkyl, Carbamoylalkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Alkoxycarbonylaminoalkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl gegebenenfalls substituiertes Aryl oder Arylalkyl wobei als Substituenten genannt seien Halogen, Hydroxy, Alkyl, Alkoxy, stehen,

20

15

#### dadurch gekennzeichnet, daß man

a) carboxy-aktivierte offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIc)

25 in welcher

- A für eine gegenüber der Aktivesterschutzgruppe selektiv entfernbare Aminoschutzgruppe, wie Benzyl oder Benzyloxycarbonyl, steht und
- $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- in Gegenwart eines Hydrierkatalysators, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert, oder
  - b) offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IId)

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels cyclisiert.

4. Offenkettige Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)

15

in welcher

A für Wasserstoff oder Benzyl steht,

oder für eine Gruppe der Formel -CO-R<sup>7</sup> steht,

worin

26 R<sup>7</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkenoxy oder Arylalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil steht,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

- B für Hydroxyl, Halogen oder für eine dem Schutz und der gleichzeitigen Aktivierung der Carboxylgruppe dienende Aktivesterschutzgruppe steht.
  - 5. Verfahren zur Herstellung der offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (II)

10 )

in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 $R^1,\,R^2,\,R^3,\,R^4,\,R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

15 a) Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (IIIb)

in welcher

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (IVb )

5 in welcher

A die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzt,

R1 und R2 die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel ( IIa )

in welcher

A die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzt,

15 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift und danach die Carboxygruppe zur Aktivierung halogeniert oder in eine Aktivesterschutzgruppe überführt oder

indem man

b) offenkettigen Hexadepsipeptide der allgemeinen Formel (IIa)

in welcher

5 A die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzt,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende offenkettige Hexadepsipeptid der allgemeinen Formel (IIb)

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung besitzt,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

- in Gegenwart eines Verdunnungsmittels und in Gegenwart eines Katalysators N-terminal deblockiert,
  - 6. Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (III)

in welcher

20 A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

7. Verfahren der Herstellung der Tetradepsipeptide der allgemeinen Formel (III)

in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 ${\rm R}^3,\,{\rm R}^4,\,{\rm R}^5$  und  ${\rm R}^6$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, Didepsipeptide der allgemeinen Formel (Vb)

in welcher

A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Didepsipeptiden der allgemeinen Formel (VIb )

in welcher

R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Kupplungsreagenzes, in Gegenwart eines basischen Reaktionshilfsmittels und in Gegenwart eines Verwinnungsmittels umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Tetradepsipeptid der allgemeinen Formel (IIIa)

in welcher

A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

- in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und in Gegenwart eines geeigneten Katalysators N-terminal deblockiert.
  - 8. Didepsipeptide der allgemeinen Formel (IV)

in welcher

- A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.
  - 9. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (IV)

win welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

5 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel ( VII )

in welcher

A und R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)

$$M^+X^-$$
 (VIII)

in welcher

15 M für ein einwertiges Alkalimetallkation und

X für ein Halogenid- oder Carbonatanion steht,

umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel (VIIa)

20

in welcher

A und  $R^1\,$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

5 M für ein salzartig gebundenes Matallkationenäquivalent steht,

mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel (IX)

$$\begin{array}{ccc}
\mathbb{R}_2 \\
\mathbb{$$

in welcher

R<sup>2</sup> und B die oben angegebene Bedeutung haben und

10 Hal für Halogen steht,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht,

das resultierende Didepsipeptid der allgemeinen Formel ( IVa )

15

in welcher

A, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

20 10. Didepsipeptide der allgemeinen Formel (V)

in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

11. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (V)

10

20

in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 ${\rm R}^3$  und  ${\rm R}^4$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für Hydroxyl steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel (X)

in welcher

A und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)

$$M^+ X^- (VIII)$$

in welcher

M und X die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der 10 Formel (Xa)

$$\begin{array}{c}
Me & O \\
N & Me & O \\
R_3 & O & M \\
\end{array} + (Xa)$$

in welcher

A, R<sup>3</sup> und M die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (XI)

in welcher

B, R<sup>2</sup> und Hal die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didapsipeptid der allgemeinen Formel (Va)

A, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Protonensäure C-terminal verseift.

12. Didepsipeptide der allgemeinen Formel (VI)

10

in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 ${\rm R}^5$  und  ${\rm R}^6$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

13. Verfahren zur Herstellung der Didepsipeptide der allgemeinen Formel (VI)

$$\begin{array}{c|c}
Me & O & R_6 \\
N & & O & B \\
R_5 & O & O
\end{array}$$
(VI)

15

in welcher

A und B die in Anspruch 4 angegebene Bedeutung besitzen,

 $\mathbb{R}^5$  und  $\mathbb{R}^6$  die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben,

sowie deren mögliche Stereoisomere,

dadurch gekennzeichnet, daß man

für den Fall, daß B für Wasserstoff steht, N-Methyl-aminosäuren der allgemeinen Formel (XII)

$$\begin{array}{c}
Me & O \\
N & \downarrow OH
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_5 & (XII)
\end{array}$$

in welcher

A und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in einem ersten Reaktionsschritt mit Alkalimetallsalzen der Formel (VIII)

$$M^+X^-$$
 (VIII)

in welcher

M und X die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

dann in einem zweiten Reaktionsschritt das resultierende Alkalimetallsalz der Formel (XIIa)

$$\begin{array}{c}
Me & O \\
N & \downarrow & \downarrow \\
R_5 & O & M & +
\end{array}$$
(XIIa)

in welcher

A, R<sup>5</sup> und M die in Anspruch 9 angegebene Bedeutung haben,

20 mit 2-Halogen-carbonsäurederivaten als geeignete Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel (XIII)

$$Hal \xrightarrow{R_6} B$$
 (XIII)

10

15

in welcher

B, R<sup>6</sup> und Hal die oben angegebene Bedeutung haben,

in Gegenwart eines Verdünnungsmittels umsetzt,

danach in einem dritten Reaktionsschritt, für den Fall, daß B für tert.-Butoxy steht, das resultierende Didepsipeptid der allgemeinen Formel (VIa)

in welcher

A,  $R^5$  und  $R^6$  die oben angegebene Bedeutung besitzen,

in Gegenwart eines eines Katalysators und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels N-terminal deblockiert.

14. Verwendung gemäß Anspruch 1 von Enniatinen der Formel (I b)

in welcher R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> die in der folgenden Tabelle angegebenen Bedeutungen haben:

Enniatine	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
Enniatin A	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me
Enniatin A <sub>1</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me
Enniatin B	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>	-CHMe <sub>2</sub>
Enniatin B <sub>1</sub>	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMeCH <sub>2</sub> Me	-CHMe <sub>2</sub>
Enniatin C	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>

- 15. Endoparasitizide Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem cyclischen Depsipeptid mit 18 Ringatomen der Formel (I) gemäß
   10 Anspruch 1.
  - Verfahren zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen der Formel
     (I) gemäß Anspruch 1 mit Streckmitteln und/oder oberflächenaktiven Mitteln vermischt.
- 15 17. Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von endoparasitiziden Mitteln.

#### INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

C07K 11/02, 11/00, A61K 37/02 C07C 229/06, 227/18, C07D 273/00 **A3** 

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 93/25543

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

23. Dezember 1993 (23.12.93)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP93/01436

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. Juni 1993 (07.06.93)

(30) Prioritätsdaten:

P 42 19 157.2 P 43 17 458.2 11. Juni 1992 (11.06.92) 26. Mai 1993 (26.05.93) DE DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Bayerwerk, D-5090 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BONSE, Gerhard [DE/DE]; Gerstenkamp 1, D-5000 Köln 80 (DE). LON-DERSHAUSEN, Michael [DE/DE]; Galileistrasse 11, D-4006 Erkrath 2 (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-5600 Wuppertal 1 (DE). MÜLLER, Hartwig [DE/DE]; Steinstrasse 15, D-5620 Velbert 15 (DE). HARDER, Achim [DE/DE]; Piccoloministrasse 398, D-5000 Köln 80 (DE). MENCKE, Norbert [DE/DE]; Grunder Mühle 2, D-5090 Leverkusen 3 (DE). KURKA, Peter [DE/DE]; Kölnerstrasse 51, D-4010 Hilden (DE). JESCHKE, Peter [DE/DE]; Heymannstrasse 38, D-5090 Leverkusen (DE). SCHERKENBECK, Jürgen [DE/DE]; Auf dem Bruch 49, D-5090 Leverkusen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELL-SCHAFT; Bayerwerk, D-5090 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CZ, HU, JP, KR, KZ, NZ, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 26. Mai 1994 (26.05.94)

(54) Title: ENNIATINES AND ENNIATINE DERIVATES USED TO CONTROL ENDOPARASITES

(54) Bezeichnung: ENNIATINE UND ENNIATINDERIVATE ZUR BEKÄMPFUNG VON ENDOPARASITEN

#### (57) Abstract

The invention concerns the use, to control endoparasites in medical and veterinary practice, of cyclic depsipeptides with 18 ring atoms and having general formula (I), in which  $R^1$  to  $R^6$  are as defined in the description, plus optical isomers and racemic mixtures thereof. The invention also concerns the preparation of such cyclic depsipeptides and the depsipeptides themselves.

#### (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von cyclischen Depsipeptiden mit 18 Ringatomen der allgemeinen Formel (I), in welcher R<sup>1</sup> bis R<sup>6</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie deren optische Isomere und Racemate, zur Bekämpfung von Endoparasiten in der Medizin und Tiermedizin, ihre Herstellung und neue cyclische Depsipeptide mit 18 Ringatomen.

## LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	ΙE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	lТ	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JР	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowakenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

3

International application No.

PCT/EP 93/01436

	SSIFICATION OF SUBJECT MATTER C1.5 C07K 11/02; C07K 11/00;	A61V 27/02+ C07C 229/06			
Int.	CO7C 227/18; CO7K 11/00; CO7C 227/18; CO7D 273/00 International Patent Classification (IPC) or to both	AOIN 3//UZ, CU/C ZZS/CU			
	o International Patent Classification (IPC) or to both  DS SEARCHED	national classification and IPC			
	cumentation searched (classification system followed by	y classification symbols)			
Int.	. Cl. <sup>5</sup> CO7K; A61K; CO7C; CO7	ם?			
Documentation	on searched other than minimum documentation to the e	extent that such documents are included in th	ne fields searched		
Electronic dat	ta base consulted during the international search (name	of data base and, where practicable, search t	erms used)		
C. DOCUM	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	***			
Category*	Citation of document, with indication, where a	ppropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
-			Activities to Guine 112.		
X	ZH. OBSHCH. KHIM. volume 38, No		2-13		
	pages 1228 - 1239, MIKHALE 'Relation between structur				
	action in a series of enni	atin B and its analogs'			
	* Page 1230, Schema 1, com itermediate products leadi		,		
	treimentare himners tenni	ing thereto			
Y,P	J. ANTIBIOTICS, volume 45, No.		1,14-17		
	1215, TOMODA, H. ET AL. 'N	New cyclodepsipeptides,			
	enniatins D, E and F produ sp. F0-1305' cited in the				
	*Discussion*				
	·	<del></del> ,			
		,			
		./.			
	•				
Further	documents are listed in the continuation of Box C.	See patent family annex.			
_	ategories of cited documents:	"T" later document published after the inter date and not in conflict with the applie			
to be of p	t defining the general state of the art which is not considered particular relevance	the principle or theory underlying the	invention		
"L" document	ocument but published on or after the international filing date it which may throw doubts on priority claim(s) or which is	considered novel or cannot be considered novel or cannot be considered about the document is taken along the considered are supplied to the considered are	lered to involve an inventive		
special re	establish the publication date of another citation or other cason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the	claimed invention cannot be		
means	t referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	combined with one or more other such or being obvious to a person skilled in the	documents, such combination		
"P" documenthe priori	t published prior to the international filing date but later than ty date claimed	"&" document member of the same patent			
Date of the ac	ctual completion of the international search	Date of mailing of the international sear	rch report		
3 Ma	arch 1994 (03.03.94)	18 April 1994 (18.04.94	)		
Name and ma	ailing address of the ISA/	Authorized officer			
Euro	European Patent Office				

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01436

C (Continue	ation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, A, O 382 173 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 16 August 1990 * pages 3-5*	1,14-17
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, volume 46, 1963, pages 927-935 PLATTNER, P.A. ET AL. 'Synthesen in der Depsipeptid-Reihe' * page 1716; experimental part *	3-13
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, volume 46, 1963, pages 1715 - 1720, QUITT, P. ET AL. 'Synthesen in der Depsipeptidreihe' cited in the application * page 1716; experimental part*	3-13
X	TETRAHEDRON LETTERS, volume 2, 1971, pages 159 - 162 OVCHINNIKOV, Y. ET AL. 'The synthesis and some properties of Beauvericin' * page 160 *	3-13
X	AGRIC. BIO. CHEM. volume 43, No. 5, 1979, pages 1079 - 1083, KANAOKA, M. ET AL. 'Synthesis of Bassianolide and its two homologs, Enniatin C and Decabassianolide' * Schema I; experimental part *	3-13
X	CHEM. BER. volume 101, 1968, pages 1532 - 1539 LOSSE, G. & RAUE, H. 'Synthese von Stereoisomeren des Enniatins B' *page 1533; pages 1535 - 1539 *	3–13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP 93/01436

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)
This Inte	ernational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
	1, 2 and 14-17 complete, (3-13) partly (PCT/ISA/206 from 08/11/93)
1. X	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remari	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  No protest accompanied the payment of additional search fees.

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

ΕP 9301436 SA 74849

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 03/03/94

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0382173	16-08-90	AU-B- AU-A- CA-A- CN-A- JP-A- US-A-	3035796	20-02-92 16-08-90 07-08-90 14-11-90 15-02-91 26-05-92
			- u - u - u - u	
		•		
		-		
re details about this annex : see				

Internationales Aktenzeichen

			Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)6	1
	nternationalen Patentkl . 5 CO7K11/02 CO7C227/1		A61K37/02; CC	07C229/06
II. RECHE	RCHIERTE SACHGE	ВІЕТЕ		
		Recherchierter M	indestprüfstoff <sup>7</sup>	
Klassifikat	tionssytem	K	Classifikationssymbole	
Int.Kl.	. 5	CO7K ; A61K ;	C07C ; C07D	
		Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff ge unter die recherchierter	ehörende Veröffentlichungen, soweit diese n Sachgebiete fallen <sup>8</sup>	
III. EINSCI	HLAGIGE VEROFFE			1 2 12
Art.º	Kennzeichnung der	$^{ m Ver\"{o}ffentlichung^{11}}$ , soweit erforderlich unte	er Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. 13
X	Bd. 38, Seiten : MIKHALEV structur series ( * Seite	HCH.KHIM. Nr. 6, 1968, 1228 - 1239 VA, I.I. ET AL. 'Relation re and biological action of enniatin B and its an 1230, Schema 1, Verbind zu führenden Zwischenpro	n in a nalogs' dung 13 und	2-13
Y,P	J. ANTIE Bd. 45, Seiten 1 TOMODA, enniatin sp. FO-1	BIOTICS Nr. 8, 1992, 1207 - 1215 H. ET AL. 'New cyclodep ns D, E and F produced b 1305' Anmeldung erwähnt	osipeptides, oy Fusarium	1,14-17
			-/	
<ul> <li>Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen 10:</li> <li>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "U" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgefuhrt)</li> <li>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</li> <li>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchtem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</li> <li>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder menreren anderen Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</li> <li>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</li> <li>IV. BESCHEINIGUNG</li> </ul>				
	IEINIGUNG Abschlusses der interna	tionalan Pacharcha	Absendedatum des internationalen Recher	rchenberichts
Datum des A		ERZ 1994	<b>18</b> -04- 1994	arcivations
Internationa	le Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediens	steten
	EUROPAI	ISCHES PATENTAMT	HERMANN R.	

	LAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Biztt 2)	Betr. Anspruch Nr.
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Dett. Adspired 141.
Y	EP,A,O 382 173 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 16. August 1990 * Seiten 3-5 *	1,14-17
X	HELVETICA CHIMICA ACTA  Bd. 46, 1963, Seiten 927 - 935 PLATTNER, P.A. ET AL. 'Synthesen in der Depsipeptid-Reihe'  * S. 929; experimenteller Teil *	3-13
X	HELVETICA CHIMICA ACTA Bd. 46, 1963, Seiten 1715 - 1720 QUITT, P. ET AL. 'Synthesen in der Depsipeptidreihe' in der Anmeldung erwähnt * S. 1716; experimenteller Teil *	3-13
x	TETRAHEDRON LETTERS  Bd. 2, 1971,  Seiten 159 - 162  OVCHINNIKOV, Y. ET AL. 'The synthesis and some properties of Beauvericin'  * S. 160 *	3-13
X	AGRIC.BIOL.CHEM. Bd. 43, Nr. 5, 1979, Seiten 1079 - 1083 KANAOKA, M. ET AL. 'Synthesis of Bassianolide and its two homologs, Enniatin C and Decabassianolide' * Schema I; experimenteller Teil *	3-13
X	CHEM.BER.  Bd. 101, 1968,  Seiten 1532 - 1539  LOSSE, G. & RAUE, H. 'Synthese von  Stereoisomeren des Enniatins B'  * S. 1533; S. 1535 - 1539 *	3-13
:		

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int ationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/01436

Feld I	Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)
Gemaß	Artikel i 7(2)a) wurde aus folgenden Grunden für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
1.	Anspruche Nr. weil Sie sich auf Gegenstande beziehen, zu deren Recherche die Behorde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. []	Anspruche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, weil sie sich auf Teile der internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. []	Anspruche Nr. weil es sich dabei um abhangige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II	Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)
Die inter	nationale Recherchenbehorde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthalt:
1,2	2 und 14-17 gänzlich, (3-13) teilweise (PCT/ISA/206 von 08/11/93)
2.	Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser mer nationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Anspruche der internationalen Anmeldung.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebuhr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehorde nicht zur Zahlung einer solchen Gebuhr aufgefordert.
\	Da der Anmelder nur emige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, namlich auf die Ansprüche Nr.
	Der Anmelder hat die erforderlichen zusatzlichen Recherchengebuhren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recher- chenbericht beschrankt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen er- faßt
Bemerkur	Die zusatzlichen Gebuhren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  Die Zahlung zusatzlicher Gebuhren erfolgte ohne Widerspruch.

## ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

9301436 ΕP SA 74849

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

03/03/94

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument EP-A-0382173	Datum der Veröffentlichung 16-08-90	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
		AU-B- AU-A- CA-A- CN-A- JP-A- US-A-		20-02-92 16-08-90 07-08-90 14-11-90 15-02-91 26-05-92
		•		